

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. Juni 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/056648 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C08J 5/18,  
3/24, A61K 9/00, 9/70, C08B 15/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014147

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Dezember 2004 (13.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 58 748,9 12. Dezember 2003 (12.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRÜNTAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTHOLOMÄUS,  
Johannes [DE/DE]; Burghöhenweg 5, 52080 Aachen  
(DE). VAZQUEZ LANTES, Maria, Christina [ES/DE];  
Amsterdamer Strasse 91, 50735 Köln (DE).

(74) Anwalt: KUTZENBERGER, Helga; Kutzenberger &  
Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,  
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2005/056648 A1

(54) Title: FORM OF ADMINISTRATION BASED ON CROSSLINKED HYDROPHILIC POLYMERS

(54) Bezeichnung: DARREICHUNGSFORM BASIEREND AUF VERNETZTEN HYDROPHILEN POLYMEREN

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped form of administration for topically administering at least one agent and/or nutrient to a living being. Said form of administration comprises at least one agent-containing and/or nutrient-containing layer that is based on crosslinked hydrophilic polymers which are crosslinked with at least one polyacrylic acid derivative.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine filmförmige Darreichungsform zur oberflächlichen Verabreichung wenigstens eines Wirkstoffes und/oder Nährstoffes an ein Lebewesen umfassend wenigstens eine wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren, die mit mindestens einem Polyacrylsäurederivat vernetzt wurden.

## **Darreichungsform basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine filmförmige Darreichungsform zur oberflächlichen Verabreichung wenigstens eines Wirkstoffes und/oder Nährstoffes an ein Lebewesen umfassend wenigstens eine wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht basierend auf hydrophilen Polymeren, die mit mindestens einem Polyacrylsäurederivat vernetzt wurden.

Filmförmige Darreichungsformen zur oberflächlichen Verabreichung weisen ~~üblicherweise eine mehrschichtige Struktur auf und bestehen typischerweise aus~~ einer Deckschicht, einer wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schicht und einer Haftschicht.

Aus der Offenlegungsschrift DE 199 32 603 ist bereits die Vernetzung von hydrophilen Polymeren mit Tannin zur Herstellung filmförmiger Darreichungsformen zur Verabreichung von Wirkstoffen und/oder Nährstoffen bekannt. Der Einsatz von Tannin kann der Darreichungsform sowohl eine gelbliche Farbe als auch einen nicht bekömmlichen Geschmack verleihen.

Daher stellte sich die Aufgabe, eine filmförmige Darreichungsform basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren zur Verfügung zu stellen, bei der der zum Einsatz kommende Vernetzer die Darreichungsform nicht nachteilig verändert.

Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, filmförmigen Darreichungsform zur oberflächlichen Verabreichung wenigstens eines Wirkstoffes und/oder Nährstoffes an ein Lebewesen umfassend wenigstens eine wirkstoffhaltige

und/oder nährstoffhaltige Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren gelöst, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die hydrophilen Polymere mit mindestens einem Polyacrylsäurederivat vernetzt worden sind.

Als Polyacrylsäurederivat für die Vernetzung von hydrophilen Polymeren eignen sich ohne Einschränkung alle pharmazeutisch akzeptable Polyacrylsäurederivate, wie beispielsweise eine gegebenenfalls vernetzte Polyacrylsäure, bevorzugt eine Polyacrylsäure vernetzt mit Allylsucrose oder Allylpentaerythritol (Carbomer nach USP-NF) und/oder eine Polyacrylsäure vernetzt mit Divinylglycol, gegebenenfalls mit Calcium neutralisiert (Polycarbophil nach USP-NF). Besonders bevorzugt ist eine mit Divinylglycol vernetzte Polyacrylsäure.

Als hydrophile Polymere für die erfindungsgemäße, filmförmige Darreichungsform eignen sich insbesondere wasserlösliche Celluloseether, bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und/oder Methylcellulose, besonders bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose.

Durch den Einsatz von Polyacrylsäurederivaten werden Darreichungsformen erhalten, deren mechanischen Eigenschaften denen von Darreichungsformen mit Tannin als Vernetzer vergleichbar sind.

So ist durch die Vernetzung der filmbildenden hydrophilen Polymeren mit Polyacrylsäurederivaten eine ausreichend sichere Handhabung der filmförmigen Darreichungsform, z. B. beim Herausnehmen aus der Verpackung und Einbringen auf den Applikationsort, ohne Beschädigung der Darreichungsform durch Zerreißen

gewährleistet und eine schnelle Auflösung der Darreichungsform am Applikationsort, z. B. an einer nassen Schleimhaut, verhindert.

Die erfindungsgemäße filmförmige Darreichungsform wird zur oberflächlichen Verabreichung wenigstens eines Wirkstoffes und/oder Nährstoffes an ein Lebewesen eingesetzt.

Bezüglich der in der wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schicht enthaltenen Wirkstoffe und/oder Nährstoffe gibt es prinzipiell keine Einschränkung. Vorzugsweise sind die Wirkstoffe bzw. Nährstoffe jedoch Duftstoffe, Aromen, Diagnostica, Pflanzenschutzmittel, pharmazeutische Wirkstoffe, Vitamine, Düngemittel und/oder andere Nährstoffe.

Als pharmazeutische Wirkstoffe können Analgetica, Antiallergica, Antibiotica, Antiemetica, Antiseptica, Antihistaminica, Antihypertonia, Appetitzügler, Cardiaca, Chemotherapeutica, Enzympräparate, Hormone, Immunmodulatoren, Impfungen, Lokalanästhetica, Psychopharmaka, Spasmolytica, Virustatica, Vitamine und Zytostatica verwendet werden.

Geeignete Wirkstoffe sind insbesondere Diamorphin, Alfentanil, Sufentanyl, Pentazocin, Buprenorphin, Nefopam, Flupirtin, Tramadol, Oxycodon, Metamizol, Propyphenazon, Phenazone, Nifenazon, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Mofebutazon, Diflunisal, Meptazinol, Methadon, Pethidin, Meloxicam, Fenbufen, Mefenamisäure, Tenoxicam, Azapropazon, Piritramid, Tramadol, Amantadin, Benzotropin, Procyclidin, Moclobemid, Tranylcypromid, Maprotilin, Doxepin, Opipramol, Desipramin, Imipramin, Fluroxamin, Paroxetin, Trazodon, Viloxazin,

Fluphenazin, Perphenazin, Promethazin, Thioridazin, Triflupromazin, Prothipendyl, Tiotixen, Chlorprothixen, Pipamperon, Pimozid, Fenethyllin, Trifluoperazin, Thioridazin, Oxazepam, Alprazolam, Clobazam, Piracetam, Melfalan, Cyclophosphamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Lomustin, Busilfan, Prednimustin, Mercaptopurin, Thioguanin, Hydroxycarbamid, Altretamin, Procarbazin, Lisurid, Methysergid, Pizotifen, Roxatidin, Pirenzipin, Proglumid, Bromoprid, Pheniramin, Dimethinden, Tritoqualin, Loratadin, Doxylamin, Mequitazin, Dexchlorpheniramin, Triprolidin, Oxatomid, Moxonidin, Doxazosin, Urapidil, Dihydralazin, Deserpidin, Alprenolol, Bupranolol, Penbutolol, Esmolol, Ciliprolol, Metipranolol, Nadolol, Quinapril, Fosinopril, Cilazapril, Democlocyclin, Lymecyclin, Oxytetracyclin, Sulfamethopyrazin, Aerosoxacin, Becampicillin, Piperacillin, Pivampicillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Metronidazol, Clindamycin, Cefaclor, Cefpodoxim, Cephalexin, Cefradin, Pirbuterol, Orciprenalin, Clenbuterol, Procaterol, Cholintheophyllinat, Theophyllin-ethylenediamin, Ketofen, Viquidil, Procainamid, Mexiletin, Tocainid, Ipratropium, Tobutamid, Gliquidon, Gliborurid, Tolazamid, Acarbose und pharmazeutisch aktive Salze oder Ester der vorgenannten Wirkstoffe sowie Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Wirkstoffe oder deren Salze oder Ester.

Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Albrazolam, Alfalcaldol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbic Acid, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Beclometason, Benserazid, Benzalkonium Hydrodrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betametason, Bezafibrate, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromacepam, Bromhexine, Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil,

Buspirone, Coffein, Campher, Captopril, Carbamapine, Carbidopa, Carboplatin, Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisaprid, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogetrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Glazapin, Glycyrrhiza Glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid Dinitrat, Isosorbid Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Monoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamine und Mineralien, N-Methylephedrin, Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin,

Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifylin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxine, Chinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Tidopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon Acetonide, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracll, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamine E, Zidovudine.

Weiterhin geeignete Wirkstoffe sind Prochlorperazin-edisylal, Eisen-II-sulfat, Aminocaprinsäure, Kaliumchlorid, Mecamylamin-hydrochlorid, Procainamid-hydrochlorid, Amphetamin-sulfat, Benzphetamin-hydrochlorid, Isoporterenol-sulfat, Methamphetamin-hydrochlorid, Phenmetrazin-hydrochlorid, Bethanecholchlorid, Methacholin-chlorid, Pilocarpin-hydrochlorid, Atropinsulfat, Methascopolamin-bromid, Isopropamid-iodid, Tridihexethylchlorid, Phenformin-hydrochlorid, Methylphenidat-hydrochlorid, Oxprenolol-hydrochlorid, Metoprolol-tartrat, Cimetidin-hydrochlorid, Diphenidol, Meclizin-hydrochlorid, Prochlorperazinmaleat, Phenoxybenzamin, Thiethylperazin-maleat, Anisindon, Diphenadion, Erythrit-tetranitrat, Dizoxin, Isofurophat, Acetazolamid, Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinon-acetat, Phenaglycodol, Aluminium-aspirin, Methotrexat, Acetyl-sulfioxazol, , Progestine, östrogen Steroide, progestatine Steroide, Corticosteroide, 17- $\beta$ -östradiol, Ethinyl-östradiol-3-methyl-ester, Hydrocortison-

acetat, Methyltesteron, 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-acetat, 19-Nor-progesteron, Norethindron, Progesteron, Norgesteron, Norethynodrel u. a.

Weitere Beispiele von Wirkstoffen sind Fenoprofen, Sulindac, Indoprofen, Nitroglycerin, Timolol, Alprenolol, Imipramin, Chlorpromazin, Dihydroxyphenylalanin, Pivaloxyloxyethylester von  $\alpha$ -Methyldopa-hydrochlorid, Calcium-gluconat, Eisen-II-lactat, Vincamin, Phenoxybenzamin, Blocker u. ä. Die Wirkstoffe sind bekannt aus „Pharmaceutical Sciences“ von Remington, 14. Auflage, 1979, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania; „The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook“, 1974-1976, von Falconer et al., Saunder Co., Philadelphia, Pennsylvania, und „Medical Chemistry“, 3. Auflage, Band 1 und 2, von Burger, Wiley-Interscience, New York.

Repräsentative Arzneimittel, die an warmblütige Tiere, beispielsweise Wiederkäuer, mit Hilfe der erfindungsgemäßen Darreichungsform verabreicht werden können, sind u. a. Anthelmintica, wie Mebendazol, Levamisol, Albendazol, Cambendazol, Fenbendazol, Parbendazol, Oxfendazol, Oxybendazol, Thiabendazol, Tichlorfon, Praziquantel, Morantel und Pirantel, u. ä.; Antiparasiten-Mittel, wie Avermectine und Ivermectin, wie in den US-PS 41 99 569 und 43 89 397 (Merck) und in „Science“, Band 221, S. 823 – 828, 1983 angegeben, wo diese Ivermectin-Antiparasiten-Mittel als geeignet zur Unterstützung bei der Bekämpfung von üblicherweise bei Säugetieren auftretenden Würmern, wie Rundwürmern (Spulwürmern), Lungenwürmern u. ä., angegeben sind, und auch daß das Ivermectin geeignet ist zur Behandlung von Insekteninfektionen, wie Maden, Läuse, Milbenräude u. ä.; antimikrobielle Mittel, wie Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Gentamicin, Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Bacitracine, Erthromycin, Ampicilline, Penicilline,



Cephalosporine u. ä.; Schwefel enthaltende Arzneimittel (sufa drugs), wie Sulfamethazin, Sulfathiazol u. ä.; Wachstumsstimulantien, wie Monesin®-natrium und Elfazepam®; Anti-Flohmittel (defleaing agents), wie Dexamethazon und Flumethazon; die Verdauung im Pansen beeinflussende Mittel und Ionophore, wie Lasalocid, Virginamycin, Salinomycin und Ronnel; Mineralstoffe, wie Kupferoxid, Cobaltsulfat, Kaliumiodat, Zinkoxid, Mangansulfat, Zinksulfat, Selen, Natriumselenit, günstige Mineralsalze u. ä.; Antiblähmittel, wie organische Polysiloxane; hormonelle Wachstumszusätze, wie Stilböstrol; Vitamine, wie Vitamine A und D; mit 500 000 : 100 000 IU/f, Vitamin E mit 500 000 IU/f u. ä.; Antienteritismittel, wie Furazolidon, Wachstumsfaktoren, Nährstoffzusätze, wie Lysinmonohydrochlorid, Methionin, Magnesiumcarbonat u. ä.;  $\beta$ -Agonisten, Elenbuterol u. ä., und chemische Markierungsstoffe, wie Chromoxid, und Salze von Ytterbium und Erbium.

Die lokal wirkenden Wirkstoffe umfassen weiterhin Fungizide wie Amphotericin B, Antibiotika, wie Penicilline, Cephalosporine, Erythromycin, Tetracyclin, Aminoglycoside, antivirale Verbindungen wie Acyclovir, Idoxuridin, Atemverbesserer wie Chlorophyll, Gewebewachstums hemmende Verbindungen, Antikariesverbindungen wie Metallfluoride, insbesondere Natriummonofluorophosphat, Zinnfluorid, Aminfluorid, Schmerzmittel wie Methysalicylat, Lokalanästhetika wie Benzocain, orale Antiseptika wie Chlorhexidin und dessen Salze, Hexylresorcin, Dequalinium Chlorid, Cetylpyridin Chlorid), Antientzündungsmittel, Hormone wie Oestriol, Antiplaqueverbindungen wie Chlorhexidin und dessen Salze, Octenidin, oder Mischungen von Thymol, Menthol, Methysalicylat, Eucalyptol, Pufferverbindungen wie Kaliumphosphat, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat, Natrium- und Kaliumhydroxid sowie Desensibilisatoren für Zähne wie z. B. Kaliumnitrat.

Desweiteren sind als aktive Wirkstoffe Desinfektiva wie Chlorverbindungen, insbesondere Calciumhypochlorit, ein Insektizid, Pestizid, Herbizid, Fungizid, oder Wachstumsförderer bzw. Düngemittel wie z. B. Stickstoff haltige Verbindungen, insbesondere Harnstoff, Harnstoffaldehydverbindungen, Calciumnitrat, Calciumsulfat, Calciumchlorid, Ammoniumnitrat, Ammoniumsulfat, Monoammoniumphosphat, dibasisches Ammoniumphosphat, Ammoniumphosphorsäureverbindungen, Spurenelemente für Nahrungsmittel wie Eisen, Zink, Mangan, Kupfer, Bor, Molybden oder Mischungen daraus geeignet.

Wirkstoffe, die sich für die erfindungsgemäße Darreichungsform eignen, sind auch Steroidhormone wie:

Gestagen wirksame Steroidhormone, wie beispielsweise das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20yl-3-on, das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregna-4,15-dien-20yn-3-on (=Gestoden), das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20yn oder das 13-Ethyl-11-methylen-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-3-on (3-Keto-Desogestrel) Estrogen wirksame Steroidhormone das 3-Hydroxy-1,3,5-(10)-estratrien-17-on (=Estron), das 1,3,5(10)-Estratrien-3,17 $\beta$ -diol oder das 1,9-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20yn-3,17 $\beta$ -diol, das 17 $\beta$ -Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20yn-3-on, das 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (=Cyclodiol) und das 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol (=Cyclotriol) und Kombinationen dieser Gestagene und Estrogene.

Androgen wirksame Steroidhormone wie das 17 $\beta$ -Hydroxy-4-androsten-3-on (=Testosteron) und dessen Ester oder das 17 $\beta$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -androsten-3-on (=Mestrolon).

Antiandrogen wirksame Steroidhormone wie das 17 $\alpha$ -Acetoxy-6-chlor-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -dihydro-3H-cyclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trien-3,20-dion.

Kortikoide wie das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion, das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-1,4-pegndien-3,20-dion, das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnatrien-3,20-dion und das 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregndien-3,20-dion (=Diflucortolon) und deren Ester.

Geeignete Wirkstoffe sind ferner:

Ergolin-Derivate, wie das Lisurid, [3-(9,10-Didehydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergoliny)-1,1-diethylhamstoff], das Bromlisurid [=3-(2-Brom-9,10-dehydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergoliny)-1,1-diethylhamstoff], das Tergurid [=3-(6-Methyl-8 $\alpha$ -ergoliny)-1,1-diethylhamstoff] und das Protergurid [=3-(6-Propyl-8 $\alpha$ -ergoliny)-1,1-diethylhamstoff].

Antihypertonika wie das 7 $\alpha$ -Acetylthio-17 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo-4-pregnen-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton und das 7 $\alpha$ -Acetylthio-15 $\beta$ -,16 $\beta$ -methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton (=Mespironen).

Antikoagulantia wie die 5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyliden)]-pentansäure (=Iloprost) oder die (Z)-7-[(1R,2R,3R,5R)-

5-Chlor-3-hydroxy-2-[(E)-(3R)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-octenyl]-cyclopentyl]-5-heptensäure (=Nocloprost).

Psychopharmaka wie das 4-(3-Cyclopentyl-4-methoxy-phenyl-2-pyrrolidon (=Rolipram) und das 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Die Herstellung der wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schicht der erfindungsgemäßen Darreichungsform erfolgt vorzugsweise durch in-situ Vernetzung mit Polyacrylsäurederivaten während der Schichtbildung. Geeignet ist ein Gewichtsverhältnis von hydrophilen Polymeren zu Polyacrylsäurederivat(en) von 5:1 zu 5:4, besonders geeignet ist ein Gewichtsverhältnis von 5:2 bis 5:3.

Die erfindungsgemäßen, filmförmigen Darreichungsformen können mehrschichtig sein. Sofern die filmförmigen Darreichungsformen mehrschichtig sind, können sie mehr als eine wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht, eine Deckschicht und gegebenenfalls eine Haftschrift aufweisen.

In der erfindungsgemäßen, filmförmigen Darreichungsform basiert/basieren die wirkstoffhaltige(n) und/oder nährstoffhaltige(n) Schicht(en) auf mit Polyacrylsäurederivaten vernetzten hydrophilen Polymeren. Die wirkstoffhaltige(n) und/oder nährstoffhaltige(n) Schicht(en) kann/können den Wirkstoff in einer molekulären und/oder partikulären Form enthalten.

Aus der wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schicht bzw. den weiteren vorhandenen wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schichten kann die

Wirkstoff- und/oder Nährstoff- Freisetzung nicht nur über die unterschiedliche Wirkstoff- und/oder Nährstoff- Konzentration, sondern auch über den Grad der Vernetzung der hydrophilen Polymeren gesteuert werden. Innerhalb einer wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schicht kann beispielsweise über einen Konzentration-Gradienten des Wirkstoffs und/oder des Nährstoffes die Freisetzung gesteuert werden. Eine weitere Möglichkeit, die Wirkstoff- und/oder die Nährstoff-Freisetzung zu beeinflussen, besteht darin, mehrere wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schichten mit unterschiedlichen Wirkstoff- und/oder Nährstoff-Konzentrationen in den erfindungsgemäßen filmförmigen Darreichungsformen vorzusehen. Weiterhin können auch wirkstofffreie bzw. nährstofffreie Schichten, ggf. aus vernetzten hydrophilen Polymeren, zwischen den wirkstoffhaltigen bzw. nährstoffhaltigen Schichten vorliegen. So kann damit aus einer ersten wirkstoffhaltigen auf hydrophilen Polymeren basierenden Schicht der Wirkstoff schnell und in einer ausreichenden Menge zur Erzielung einer unmittelbaren Wirkung freigesetzt werden, während aus weiteren wirkstoffhaltigen Schichten eine länger andauernde Wirkstoff-Freisetzung zur Erzielung einer anhaltenden Wirkung ermöglicht wird.

Die wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht weist vorzugsweise eine Dicke von 30-500 µm auf.

Die erfindungsgemäße, filmförmige Darreichungsform weist vorzugsweise eine Deckschicht auf. Die Deckschicht besteht vorzugsweise aus einem wasserunlöslichen Polymer und ist für den Wirkstoff und/oder Nährstoff undurchlässig. Damit wird eine unidirektionale Wirkstoff- und/oder Nährstoff-

Freisetzung gewährleistet. Bei dieser unidirektionalen Freisetzung wird der Wirkstoff und/oder Nährstoff nur an den Applikationsort freigesetzt.

Die Deckschicht besteht aus wenigstens einem wasserunlöslichen Celluloseether, vorzugsweise aus Alkylcellulose, besonders bevorzugt aus Ethylcellulose, oder einem wasserunlöslichen Celluloseester, vorzugsweise Celluloseacetat, und/oder einem wasserunlöslichen Poly(meth)acrylat, vorzugsweise einem Poly(C1-4)-alkyl(meth)acrylat, Poly(C1-4)-dialkylamino-(C1-4)alkyl(meth)acrylat und/oder deren Copolymere, ganz besonders bevorzugt einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat und/oder einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid. Gegebenenfalls kann die Deckschicht neben Celluloseethern, Celluloseestern und/oder Poly(meth)acrylaten auch Weichmacher enthalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform der beanspruchten Erfindung ist die Deckschicht aus Ethylcellulose oder aus einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,1, in beiden Fällen mit einer prozentualen Menge am Weichmacher, bevorzugt Triethylcitrate, von 20 bis 40 Gew. % bezogen auf die Menge an Polymer. Ganz besonders bevorzugt ist eine Deckschicht bestehend aus einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 2 : 1 (Weichmacher Zusatz in diesem Fall ist nicht unbedingt erforderlich).

Die Deckschicht weist vorzugsweise eine Dicke von 10 bis 100µm auf.

Um eine bessere Haftung der erfindungsgemäßen Darreichungsform bei transkukosaler bzw. transdermaler Applikation zu gewährleisten, kann eine zusätzliche Schicht als Haftschicht in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorgesehen werden, die ausschließlich aus Polyacrylsäurederivaten besteht, beispielsweise aus einer gegebenenfalls vernetzten Polyacrylsäure, bevorzugt einer Polyacrylsäure vernetzt mit Allylsucrose oder Allylpentaerythritol (Carbomer nach USP-NF) und/oder einer Polyacrylsäure vernetzt mit Divinylglycol, gegebenenfalls mit Calcium neutralisiert (Polycarboxophil nach USP-NF). Besonders bevorzugt ist hier eine mit Divinylglycol vernetzte Polyacrylsäure.

Die Haftschicht weist vorzugsweise eine Dicke von 10 bis 100 µm auf.

Üblicherweise reicht aber der Einsatz des Vernetzers aus Polyacrylsäurederivaten aus, um eine ausreichende Haftung der wirkstoffhaltigen Schicht zu erzielen.

Die erfindungsgemäße, filmförmige Darreichungsform kann vor der Applikation mit einer Schutzschicht bedeckt sein.

Die erfindungsgemäße, filmförmige Darreichungsform wird hergestellt, indem die wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht bzw. die wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schichten, vorzugsweise aus einer wässrigen Lösung der hydrophilen Polymeren und des Wirkstoffes und/oder des Nährstoffes durch Auftragen unter gleichzeitiger oder nachträglicher Einwirkung des Polyacrylsäurederivats als Vernetzer, vorzugsweise als wässrige Lösung, und Entfernung des Wassers durch Trocknen gebildet wird.

Auf die getrocknete wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht kann durch Aufbringen einer wässrigen Dispersion wie einer Latex bzw. Pseudolatex-Dispersion eines wasserunlöslichen Polymeren oder einer Lösung eines solchen Polymeren in einem geeigneten, organischen Lösungsmittel unter anschließender Entfernung des Wassers oder organischer Lösungsmittel durch Trocknen und/ oder Vakuumbehandlung die Deckschicht hergestellt werden.

Sofern bei der erfindungsgemäßen filmförmigen Darreichungsform eine Haftschrift vorhanden ist, wird diese vorzugsweise aus einer wässrigen Lösung bzw. Dispersion von gegebenenfalls vernetzten Polyacrylsäuren.....

Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße, filmförmige Darreichungsform hergestellt, indem die einzelnen Schichten übereinander auf einer glatten Oberfläche aufgebaut werden, wobei das jeweils filmbildende Polymer zusammen mit dem gegebenenfalls vorhandenen Vernetzer und dem gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoff und/oder Nährstoff pro Schicht jeweils durch Versprühen und Trocknen als Teilschichten aufgebracht wird. Die Trocknung erfolgt dabei vorzugsweise simultan mit dem Versprühen. Die Teilschichten haben vorzugsweise eine Dicke von 0,1 bis 10 µm.

Das Versprühen der wässrigen Lösung von hydrophilen Polymeren und der wässrigen Lösung des Vernetzers erfolgt vorzugsweise gleichzeitig, wobei sich die hydrophilen Polymere und der Vernetzer nach dem Versprühen vermischen und danach in situ das Polymer vernetzt wird.

Sofern in einer Schicht der Wirkstoff und/oder Nährstoff vorhanden ist, erfolgt die Beladung vorzugsweise dadurch, dass der Wirkstoff und/oder Nährstoff in der



wässrigen Lösung von hydrophilen Polymeren bereits gelöst ist, bevor diese Lösung mit der Lösung des Vernetzers zusammengebracht wird.

Die große Variabilität dieser Verfahrensweise erlaubt es, den Schichtaufbau in beliebiger Reihenfolge durchzuführen. So kann zuerst die Haftschrift, wenn vorhanden, oder zuerst die Deckschrift als Grundlage für die darauffolgenden Schichten gebildet werden.

Vorzugsweise wird zur Durchführung des Herstellungsverfahrens eine Apparatur wie in DE 101 46 251 beschrieben eingesetzt. Die entsprechende Offenbarung gilt als Teil der vorliegenden Offenbarung.

Diese Vorrichtung umfaßt mindestens eine Sprühvorrichtung, einen Trockner und mindestens eine Platte, die zyklisch unter der Sprühvorrichtung hindurch bewegt wird. Vorzugsweise weist die Vorrichtung mehrere Düsen auf, deren Sprühkegel sich überlappen.

## Methoden zur Bestimmung der Reißfestigkeit

Zur Bestimmung der Reißfestigkeit wird ein Texture Analyser TA.XT2i der Firma Winopal (Deutschland) eingesetzt. Filmstücke der wirkstoffhaltigen und/oder nährstoffhaltigen Schicht mit einer Länge von 9,5 cm und einer Breite von 1 cm werden mit Einspannbacken an beiden Enden eingeklemmt und leicht eingespannt, so dass die freie Spannweite 7 cm beträgt. Die Einspannbacken sind mit Beschichtungen auf der Oberfläche, die mit den Stücken in Kontakt kommen, versehen, um ein vorzeitiges Zerreißen der Stücke an den Klammern zu vermeiden. Falls ein Stück trotz Beschichtungen an den Klammern zerreißen sollte, werden diese Werte nicht berücksichtigt. Mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,5 mm/s zieht die obere Klammer aufwärts. Die dabei zu jeder Zeitpunkt eingesetzte Kraft sowie die resultierende Dehnung wird von dem Texture Analyser aufgenommen. Die Kraft, die Dehnung und die Zeit werden dann mit der Hilfe einer Software dargestellt und analysiert.

Die Reißfestigkeit eines untersuchten Filmstückes ist die Kraft, die in dem Moment, in dem das jeweilige Stück zerreißt, gerade auf das Filmstück einwirkt.

## Beispiele

### Beispiel 1

a) Zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Schicht wurde eine Lösung von 10 g Hydroxypropylmethylcellulose, 1 g des Wirkstoffes Prednisolon und 489 g Wasser sowie eine Lösung aus 2 g Polycarbophil in saurer Form in 498 g Wasser hergestellt. Mit Hilfe der in DE 101 46 251 beschriebenen Apparatur wurden diese beiden Lösungen jeweils mit einer Düse gleichzeitig auf eine Glasplatte aufgesprüht, bei 80 °C getrocknet und der Sprühvorgang nach Bildung der jeweiligen Teilschicht mehrmals wiederholt bis eine Schichtdicke der wirkstoffhaltigen Schicht von 200 µm erreicht worden war.

b) Zur Herstellung der Deckschicht wurde ein durch Verdünnung von 333,33 g eines 30 %-igen wässrigen Latex mit 666,67 g Wasser erhaltenes 10 %-iges wässriges Latex aus einem Copolymer Ethylacryl/Methylmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 2:1, eingesetzt. Diese Dispersion wurde mit Hilfe der in DE 101 46 251 beschriebenen Apparatur in einem mehrmaligen Sprühvorgang, bei dem jeweils die Teilschichten erzeugt wurden, bis eine Schichtdicke der Deckschicht von 50 µm erreicht worden war.

Die auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war leicht zu handhaben und leicht auf die menschliche Haut sowie auf die menschlichen Schleimhäute, zum Beispiel auf die buccale Schleimhaut, aufzubringen.

**Beispiel 2**

In der selben Art und Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde eine Darreichungsform hergestellt, mit dem Unterschied, dass vor der wirkstoffhaltigen Schicht eine Haftschrift aufgetragen wurde, indem eine Lösung aus 6 g Polyacrylsäure vernetzt mit Divinylglycol (Polycarbophil®) in 494 g Wasser aufgesprüht wurde, bis eine Schichtdicke von 50 µm erreicht worden war.

Die auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war leicht zu handhaben und leicht auf die menschliche Haut sowie auf die menschlichen Schleimhäute, zum Beispiel auf die buccale Schleimhaut, aufzubringen.

**Beispiel 3**

In der selben Art und Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde eine Darreichungsform hergestellt, mit dem Unterschied, dass 4 g statt 2 g Polycarbophil und entsprechend 496 g Wasser eingesetzt wurden.

Die auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war leicht zu handhaben und leicht auf die menschliche Haut sowie auf die menschlichen Schleimhäute, zum Beispiel auf die buccale Schleimhaut, aufzubringen.

**Beispiel 4**

In der selben Art und Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde eine Darreichungsform hergestellt, mit dem Unterschied, dass 6 g statt 2 g Polycarbophil und entsprechend 494 g Wasser eingesetzt wurden.

Die auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war leicht zu handhaben und leicht auf die menschliche Haut sowie auf die menschlichen Schleimhäute, zum Beispiel auf die buccale Schleimhaut, aufzubringen.

Alle wirkstoffhaltigen Schichten der Beispiele 1 bis 4 wiesen jeweils eine Reißfestigkeit von über 40 N auf, die nach der vorstehend angegebenen Methode bestimmt wurde.

### **Beispiel 5**

In der selben Art und Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde eine Darreichungsform hergestellt, mit dem Unterschied, dass hier 8 g statt 2 g Polycarbophil und entsprechend 492 g Wasser eingesetzt wurden.

Die auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war leicht zu handhaben und leicht auf die menschliche Haut sowie auf die menschlichen Schleimhäute, zum Beispiel auf die buccale Schleimhaut, aufzubringen.

### **Beispiel 6**

Zur Herstellung einer wirkstofffreien Schicht, deren Farbe und Geschmack zu untersuchen war, wurde eine Lösung von 10 g Hydroxypropylmethylcellulose und 490 g Wasser sowie eine Lösung aus 2,5 g Polycarbophil in saurer Form in 498 g Wasser hergestellt. Mit Hilfe der in DE 101 46 251 beschriebenen Apparatur wurden diese beiden Lösungen jeweils mit einer Düse gleichzeitig auf eine Glasplatte aufgesprüht, bei 80 °C getrocknet und der Sprühvorgang nach Bildung der jeweiligen Teilschicht mehrmals wiederholt bis eine Schichtdicke der wirkstoffhaltigen Schicht von 200 µm erreicht worden war.

Die auf diese Weise hergestellte wirkstofffreie Schicht weist weder eine gelbliche Farbe noch einen unangenehmen Geschmack auf.

### **Vergleichsbeispiel 1**

Zur Herstellung einer wirkstofffreien Schicht, deren auf Farbe und Geschmack zu untersuchen war, wurde eine Lösung von 10 g Hydroxypropylmethylcellulose und 490 g Wasser sowie eine Lösung aus 2,5 g Tannin in 498 g Wasser hergestellt. Mit Hilfe der in DE 101 46 251 beschriebenen Apparatur wurden diese beiden Lösungen jeweils mit einer Düse gleichzeitig auf eine Glasplatte aufgesprüht, bei 80 °C getrocknet und der Sprühvorgang nach Bildung der jeweiligen Teilschicht mehrmals wiederholt bis eine Schichtdicke der wirkstoffhaltigen Schicht von 200 µm erreicht worden war.

Die auf diese Weise hergestellte wirkstofffreie Schicht weist eine gelbliche Farbe und einen nicht bekömmlichen Geschmack auf.

**Patentansprüche**

1. Filmförmige Darreichungsform zur oberflächlichen Verabreichung wenigstens eines Wirkstoffes und/oder Nährstoffes an ein Lebewesen umfassend wenigstens eine wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophilen Polymere mit mindestens einem Polyacrylsäurederivat vernetzt wurden.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Polyacrylsäurederivat eine gegebenenfalls vernetzte Polyacrylsäure, bevorzugt eine Polyacrylsäure vernetzt mit Allylsucrose oder Allylpentaerythritol und/oder eine Polyacrylsäure vernetzt mit Divinylglycol, gegebenenfalls mit Calcium neutralisiert verwendet wurde.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als hydrophiles Polymeres Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und/oder Methylcellulose, bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose eingesetzt wurde.
4. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in-situ vernetzte hydrophile Polymere vorliegen.
5. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von hydrophilen Polymeren zu Polyacrylsäurederivat(en) 5:1 bis 5:4, bevorzugt 5:2 bis 5:3 beträgt.
6. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrschichtig ist.

7. Darreichungsform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens eine wirkstoffhaltige und/oder nährstoffhaltige Schicht, eine Deckschicht und gegebenenfalls eine Haftschrift aufweist.
8. Darreichungsform nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine wirkstoffhaltige Schicht einen Konzentration-Gradient des Wirkstoffs aufweist.
9. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Deckschicht für den Wirkstoff und/oder Nährstoff undurchlässig ist.
10. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie vor der Applikation mit einer Schutzschicht bedeckt ist.